



062

Valproinsäure, Carbamazepin

Autoren: Walter Fröscher, Thomas Mayer; August 2015

Zusammenfassung

- **Valproinsäure (VPA)** ist gut wirksam bei generalisierten großen und kleinen Anfällen (tonisch-klonische Anfälle, Absencen, myoklonische Anfälle). Sofern keine Kontraindikationen (s.u.) bestehen, ist es hier Mittel 1. Wahl.
- VPA ist auch wirksam bei fokalen und sekundär generalisierten Anfällen und beim Status epilepticus; bei diesen Indikationen ist VPA nicht Mittel 1. Wahl.
- Die wichtigste Kontraindikation bei VPA ergibt sich aus dem Risiko für Fehlbildungen und Entwicklungsstörungen bei Kindern, die im Mutterleib der VPA ausgesetzt waren. VPA darf in der Regel nicht bei Mädchen, weiblichen Jugendlichen, Frauen im gebärfähigen Alter und schwangeren Frauen eingesetzt werden, es sei denn, dass alternative Behandlungen nicht wirksam sind und/oder nicht vertragen werden.
- **Carbamazepin (CBZ)** ist gut wirksam bei fokalen Epilepsien mit einfach- und komplex fokalen Anfällen und Grand mal-Anfällen (tonisch-klonischen Anfällen) mit fokalem Beginn.
- CBZ ist bei diesen Indikationen trotz seiner unübertroffenen antikonvulsiven Wirksamkeit Mittel 2. Wahl wegen seines Nebenwirkungs-Spektrums und der zahlreichen Interaktionen mit anderen Medikamenten und körpereigenen Substanzen.
- CBZ schneidet bezüglich des Fehlbildungsrisikos im Vergleich zu anderen Antikonvulsiva günstig ab; das Risiko liegt deutlich niedriger als bei VPA.
- Oxcarbazepin ist ein Derivat des CBZ, das zu weniger Interaktionen führt als CBZ.

VPA wurde ca. 1973, CBZ ca. 1963 in Deutschland zur Epilepsiebehandlung zugelassen (beide Substanzen wurden schon vorher eingesetzt). In den folgenden Jahrzehnten wurde die VPA zum Mittel der 1. Wahl bei generalisierten Epilepsien, CBZ bei fokalen Epilepsien. Während die VPA diese Position (mit erheblichen Einschränkungen, s.u.) bis heute behauptet hat, wurde CBZ als Mittel 1. Wahl in Deutschland wegen seines Nebenwirkungs-Spektrums von Lamotrigin und Levetiracetam abgelöst.

Die folgenden Angaben berücksichtigen neben den allgemeinen Angaben in der Literatur die in den „Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie“ (Diener et al. 2012) gemachten Empfehlungen.

Substanz	Valproinsäure (VPA)
Jahr der Einführung in Deutschland	1973 (Einführung in die Therapie ca. 1963)
Handelsnamen in Deutschland nach Roter Liste 2015	Ergenyl® , Leptilan® , Orfiril® , Valproat-neuraxpharm®, Valpro beta®
Darreichungsform	Kapseln, Tabletten, Retardtabletten (150, 300, 500, 600, 1000 mg), Lösung zum Einnehmen bzw. Saft, Injektions-Lösung (i.v.-Gabe)
Wirkungsweise	Wirkung komplex, verstärkt synaptische gabaerge Hemmung, vermindert Wirkung exzitatorischer Neurotransmitter, verringert repetitive Entladung neuronaler Membranen
therapeutische Dosis	Kleinkinder 600 - 800 mg täglich Kinder 20 -30 mg/kg Körpergewicht täglich Erwachsene 20 - 30 mg/kg Körpergewicht täglich
Verabreichungshäufigkeit	nicht retardiert 1 - 4 mal täglich retardiert 1 - 2 mal täglich
Serumkonzentration, unterer Wirkbereich in µg/ml	< 40
mittlerer Wirkbereich in µg/ml	40-100
oberer Wirkbereich in µg/ml	> 100
Plasma-Halbwertszeit (ohne Begleitmedikation, Erwachsene) steady state (Fließgleichgewicht)	9-15 Stunden nach 3-4 Tagen erreicht
Indikationen	generalisierte große und kleine Anfälle (tonisch-klonische Anfälle, Absencen, myoklonische Anfälle), auch bei fokalen und sekundär generalisierten Anfällen wirksam. Bei verschiedenen Formen eines Status epilepticus gilt die intravenöse Verabreichung von VPA als wirksame und gut verträgliche Option, wenn Benzodiazepine nicht wirksam waren. Zusätzlich psychiatrische Indikationen.
Interaktionen	Enzyminduzierende Antiepileptika wie CBZ erhöhen die VPA-Ausscheidung (Serumkonzentration der VPA sinkt ab). Auch das Antibiotikum Carbapenem senkt den VPA-Spiegel deutlich. VPA hemmt den Metabolismus zahlreicher Medikamente mit Erhöhung der Serumkonzentration dieser Substanzen, z.B. Lamotrigin, Phenobarbital, Carbamazepin-10,11-epoxid (pharmakologisch aktiver Metabolit des CBZ). Bei gleichzeitiger Einnahme von VPA und Antikoagulanzen oder Thrombzyten-Aggregationshemmern kann es zu erhöhter Blutungsneigung kommen.
wichtige unerwünschte Wirkungen	<u>sehr häufig</u> : isoliert und mäßig ausgeprägte Hyperammonämie ohne Veränderung der Leberfunktionsparameter, die keinen Therapieabbruch erfordert. <u>häufig</u> : Gerinnungsstörungen, Gewichtszunahme, Haarausfall, Tremor, Müdigkeit. <u>Selten, aber schwerwiegend</u> : Leberversagen (am häufigsten betroffen sind Säuglinge und Kleinkinder unter 3 Jahren), Enzephalopathie.
Fehlbildungsrisiko (Teratogenität):	Bei Kindern von Frauen, die an Epilepsie leiden und während der Schwangerschaft eine Monotherapie mit VPA erhielten, wurden (dosisabhängig) bei bis zu 13,8% der Kinder angeborene Fehlbildungen gefunden (Vajda et al. 2014); bei 1 – 2,5% der Kinder kommt es zu einer Spina bifida (Spaltbildung, „offener Rücken“. Das Spina bifida-Risiko und

andere Fehlbildungsrisiken können fraglich durch eine Folsäuregabe vermindert werden. Bei Frauen, die Antiepileptika einnehmen, wird eine Dosis von 5 mg Folsäure täglich empfohlen).

Bei Kindern, die im Mutterleib der VPA ausgesetzt waren, kann es auch (dosisabhängig) zu Störungen der geistigen und körperlichen Entwicklung kommen (bei bis zu 30 – 40% der Fälle (Elger et al. 2015)).

Aufgrund seines hohen (dosisabhängigen) teratogenen Potenzials und des Risikos für Entwicklungsstörungen bei Kindern, die im Mutterleib der VPA ausgesetzt sind, darf diese nicht bei Mädchen, weiblichen Jugendlichen, Frauen im gebärfähigen Alter und schwangeren Frauen angewendet werden, es sei denn, dass alternative Behandlungen nicht wirksam sind oder nicht vertragen werden. Alternativen zu VPA in der Schwangerschaft sind Lamotrigin oder als Zusatztherapie Levetiracetam (beide haben ein deutlich geringeres Fehlbildungsrisiko als VPA, Tomson et al. 2015), bei Absencen Ethosuximid. Falls die VPA-Behandlung während der Schwangerschaft fortgesetzt werden soll, muss die niedrigste wirksame Dosis – verteilt auf mehrere Einzeldosen – gewählt werden, wenn möglich sollte eine Tagesdosis von 500 - 600 mg nicht überschritten werden. Retardformulierungen werden bevorzugt, die retardierte Darreichungsform kann Blutspiegelspitzen vermeiden und die Gefahr dosisabhängiger Nebenwirkungen dadurch vermindern. - Der Verzicht auf VPA bei Frauen im gebärfähigen Alter ist nicht immer möglich, weil VPA bei generalisierten (idiopathischen) Epilepsien bei Jugendlichen und Erwachsenen das bisher wirksamste Mittel ist (Diener et al. 2012, Elger et al. 2015, Tomson et al. 2015).

Die verschiedenen VPA-Präparate unterscheiden sich u.a. in der Verträglichkeit. Darum kann es sich lohnen, bei unerwünschten Wirkungen zum Präparat eines anderen Herstellers zu wechseln. Probleme in der Therapie mit VPA ergeben sich bei der Neueinstellung insbesondere bei Kindern durch das Risiko des zwar seltenen, dann aber häufig tödlich verlaufenden Leberversagens. Inzwischen wurden Kriterien erarbeitet, deren Einhaltung dieses Risiko vermindern soll. Dazu gehört insbesondere ein sehr genaues Aufklären der Betroffenen bzw. der Eltern über erste Symptome einer solchen Komplikation (Übelkeit, Unwohlsein, Inappetenz, Erbrechen, Fieber), die bei frühzeitigem Erkennen noch erfolgreich behandelt werden kann.

Alternativpräparate zu VPA bei generalisierter und unklassifizierter Epilepsie sind Levetiracetam, Lamotrigin und Topiramate (bei Absencen Ethosuximid).

Substanz	Carbamazepin (CBZ)
Jahr der Einführung in Deutschland	1964
Handelsnamen in Deutschland nach Roter Liste 2015	Carbabeta® , Carbaflux® , Carbamazepin neuraxpharm® , Tegretal® , Timonil®
Darreichungsform	Tabletten, Retardtabletten (150, 200, 300, 400, 600 mg), Saft. Ein injizierbares Carbamazepin ist in den USA bereits zugelassen, in Deutschland noch nicht.
Wirkungsweise	Natrium-Kanalblocker Verringerung repetitiver Entladungen neuronaler Membranen
therapeutische Dosis	Säuglinge bis 100 mg täglich Kinder 20 – 25 mg/kg Körpergewicht täglich Jugendliche und Erwachsene 8 – 20 mg/ kg Körpergewicht täglich
Serumkonzentration, unterer Wirkbereich in µg/ml	< 4
mittlerer Wirkbereich in µg/ml	4-10
oberer Wirkbereich in µg/ml	> 10
Plasma-Halbwertszeit (ohne Begleitmedikation, Erwachsene)	(8-)12 – 22(-33) Stunden bei chronischer Einnahme in Monotherapie, unter Komedikation auch kürzer
steady state (Fließgleichgewicht)	nach 2-4 (-7) Tagen erreicht, Autoinduktion berücksichtigen

Indikationen	fokale Epilepsien mit einfach- und komplex- fokalen Anfällen, Grand mal-Anfälle (tonisch-klonische Anfälle), insbesondere mit fokalem Beginn. Zusätzliche psychiatrische und neurologische Indikationen.
Interaktionen	wirkt enzyminduzierend, beschleunigt somit Biotransformation anderer Antikonvulsiva wie Phenytoin, Valproinsäure, Lamotrigin, Phenobarbital, aber auch orale Kontrazeptiva, Steroide, Theophyllin, einige Antibiotika, verschiedene Antidepressiva, Neuroleptika, Zytostatika, Kalzium-Antagonisten, Cholesterinsenker, körpereigene Substanzen wie verschiedene Hormone. Die CBZ-Serumkonzentration kann selbst erniedrigt werden durch andere enzyminduzierende Substanzen wie Phenytoin, Phenobarbital. Die CBZ-Serumkonzentration kann auch durch zahlreiche Substanzen erhöht werden, z.B. durch verschiedene Antidepressiva und Neuroleptika und durch verschiedene Antibiotika (z.B. Erythromycin).
wichtige unerwünschte Wirkungen	<u>sehr häufig</u> : Übelkeit, Erbrechen, Schwindel, Ataxie, Müdigkeit, allergische Hautreaktionen. Leukopenie, Leberenzymanstieg (meist nur Gamma-GT). <u>häufig</u> : Kopfschmerzen, Doppelsehen, Appetitlosigkeit, Mundtrockenheit, Flüssigkeitsretention, Gewichtszunahme, Hyponatriämie. <u>selten mit höherem Gefährdungspotenzial</u> : schwere allergische Hautreaktionen, schwere Knochenmarktoxizität. Die CBZ-Hypersensitivität ist genetisch bedingt, verschiedene asiatische Bevölkerungsgruppen sind häufiger betroffen als die europäische Bevölkerung. Eine Testung des genetischen Risikos ist möglich.
Fehlbildungsrisiko (Teratogenität)	Das Fehlbildungsrisiko war für Kinder von Frauen, die während der Schwangerschaft CBZ einnahmen, in 3 prospektiven Monotherapiestudien geringfügig bis 2,7 mal höher als bei Frauen mit einer während der Schwangerschaft unbehandelten Epilepsie. Das Fehlbildungsrisiko liegt ähnlich hoch wie bei Lamotrigin und Levetiracetam und ist deutlich niedriger als bei VPA (Tomson et al. 2015). Entwicklungsstörungen bei Kindern, die im Mutterleib CBZ ausgesetzt waren, sind nicht bekannt (Baker et al. 2015).

Carbamazepin (CBZ) in Monotherapie wird bei allen fokalen Epilepsien in der Wirksamkeit nicht übertroffen. Ca. 60% aller CBZ-behandelten Patienten wurden für den Zeitraum der jeweiligen Untersuchung von meist 12 Monaten anfallsfrei (Schmidt et al. 2004). Von den neuen Antiepileptika sind die zur Monotherapie zugelassenen Substanzen Lamotrigin, Levetiracetam, Oxcarbazepin, Topiramat und Zonisamid weitgehend wirkungsgleich, aber dem CBZ an Wirksamkeit nicht überlegen. Unter Berücksichtigung von Verträglichkeit, Beeinflussung von Komorbiditäten und Interaktionen mit anderen Medikamenten werden in Deutschland Lamotrigin und Levetiracetam dem CBZ jedoch vorgezogen (Diener et al. 2012). CBZ ist bei fokalen Epilepsien in Deutschland also zum Mittel 2. Wahl geworden. In vielen Ländern werden CBZ und sein Derivat Oxcarbazepin weiterhin als Mittel 1. Wahl bei fokalen Epilepsien eingesetzt (Wilmshurst et al. 2015).

Die breite Wirksamkeit mit zusätzlichen Indikationen in der Psychiatrie (u.a. Rezidivprophylaxe von Zykllothymien) und in der Neurologie (z.B. Behandlung von Neuropathien) haben viele generische Präparate auf dem Markt erscheinen lassen. Für Neueinstellungen von fokalen Epilepsien sind solche meist preisgünstigen generischen Präparate durchaus möglich. Der Wechsel von gut eingestellten Patienten mit einem CBZ-Präparat auf ein anderes sollte aber in jedem Fall unterbleiben, selbst wenn die Präparate bioäquivalent sein sollten.
Um unerwünschte Wirkungen zu vermeiden, sollte man bei Erwachsenen mit 100-200 mg/Tag beginnen, bei Kindern mit 5 mg/kg Körpergewicht und alle 3-5 Tage zunächst auf eine Dosis von 10-20 mg/kg Körpergewicht steigern, in Abhängigkeit von der Anfallssituation auch höher. Bei Unverträglichkeiten z.B. Entwicklung eines allergischen Exanthems kann durch Reduzierung der Eindosierungsgeschwindigkeit und Verlängerung der Eindosierungszeit die

Verträglichkeit verbessert und manchmal sogar die Allergie vermieden werden. Innerhalb der ersten Wochen setzt die sogenannte Autoinduktion ein, d.h. der CBZ-Blutspiegel sinkt durch beschleunigte Metabolisierung ab. Er muss bei Wiederauftreten von Anfällen angepasst werden.

Oxcarbazepin, ein Derivat des CBZ, wirkt wie CBZ durch Natrium-Kanalblockade (Handelsnamen nach Roter Liste 2015: Apydan extent®, Oxcarbazepin-neuraxpharm®, Timox®, Trileptal®). Oxcarbazepin ist gleich wirksam wie CBZ und hat auch das gleiche Wirkungsspektrum, hat aber den Vorteil, weniger pharmakokinetische Interaktionen zu machen. Vorteilhaft gegenüber CBZ ist beim Oxcarbazepin wahrscheinlich auch eine geringere Sedierung und ein selteneres Auftreten von allergischen Nebenwirkungen. Nachteilig gegenüber dem CBZ ist das häufigere Auftreten einer Hyponatriämie, vor allem im höheren Lebensalter. Als Weiterentwicklung des Oxcarbazepin wurde 2009 Eslicarbazepinacetat europaweit als Zusatzmedikation bei Erwachsenen zugelassen; es entspricht dem hauptsächlich wirksamen Metaboliten des Oxcarbazepin. In Experimenten mit Ratten und humanen Hirnschnittmodellen gibt es Hinweise, dass Eslicarbazepinacetat bei therapieresistenten Epilepsien auch wirkt wenn CBZ und andere Derivate von CBZ versagt hatten.

Weiterführende Materialien

- Baker, G., Bromley, R.L., Briggs, M. et al.: IQ at 6 years after in utero exposure to antiepileptic drugs: a controlled cohort study. *Neurology* 84(2015)382-390
- Diener, H.C., Weimar, C., Berlit, P. et al.: Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Thieme, Stuttgart-New York, 5.Auflage 2012
- Doeser A, et al. Targeting pharmacoresistant epilepsy and epileptogenesis with a dual-purpose antiepileptic drug, *BRAIN* 2015: 138; 371–387
- Elger, C.E., Bast, T., Schmidt, D.: Vorsicht bei Valproat für Frauen. *Akt. Neurol.* 42(2015)8-10
- Fachinformationen der im Text genannten Antikonvulsiva.
- Fröscher, W., Blankenhorn, V., May, Th. et al.: Pharmakotherapie der Epilepsien. Schattauer, Stuttgart-New York, 4. Auflage 2008
- MacDonald, R.L., Kelly, K.M.: Mechanisms of action of currently prescribed and newly developed antiepileptic drugs. *Epilepsia* 35 (1994) Suppl. 4, 41-50
- Rote Liste 2015. Herausgeber und Verlag: Rote Liste® Service GmbH, Frankfurt/Main
- Schmidt, D., Elger, C.E., Steinhoff, B.J. et al.: Einsatz neuer Antiepileptika bei vorher unbehandelten Jugendlichen und Erwachsenen mit Epilepsie. *Nervenheilkunde* 23(2004)354-362
- Stefan, H.: Eslicarbazepinacetat. Eine pharmakologische Weiterentwicklung für die Zusatztherapie fokaler Epilepsien. *Psychopharmakotherapie (PPT)* 17(2010)222-226.
- Steinhoff, B., Bast, T.: *Vademecum Antiepilepticum 2013/2014*, 22. überarbeitete Auflage
- Tomson, T., Marson, A., Boon, P. et al. Valproate in the treatment of epilepsy in girls and women of childbearing potential. *Epilepsia* 56(2015)1006-1019.
- Tomson, T., Xue, H., Battino, D.: Major congenital malformations in children of women with epilepsy. *Seizure* 28(2015)40-44
- Trinka, E., Höfler, J., Zerbs, A. et al. Efficacy and safety of intravenous valproate for status epilepticus: A systematic review. *CNS Drugs* 28(2014)623-639
- Vajda, F.J.E., O'Brien, T.J., Lander, C.M. et al.: The teratogenicity of the newer antiepileptic drugs – an update. *Acta Neurol. Scand.* 130(2014)234-238
- Wilmshurst, J.M., Burman, R., Gaillard, W.D. et al.: Treatment of infants with epilepsy: Common practices around the world. *Epilepsia* 56(2015)1033-1046

Hinweise

- Informationen über Epilepsie sind auch erhältlich über:
Deutsche Epilepsievereinigung, Zillestr. 102, 10585 Berlin, Tel.: 030/3424414, Fax: 030/3424466
Internet: <http://www.epilepsie-vereinigung.de/>
Stiftung Michael, Alstr. 12, 53227 Bonn,
Tel.: 0228 - 94 55 45 40, Fax: 0228 - 94 55 45 42, Internet: www.Stiftung-Michael.de

Standardhinweis

Dieses Informationsblatt enthält keine individuellen Behandlungshinweise. Besprechen Sie es gegebenenfalls mit Ihrem behandelnden Arzt.

Herausgeber: Dt. Gesellschaft für Epileptologie e.V.